

ЛИКВОР-СЫВОРОТОЧНЫЕ ИНДЕКСЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ИНТРАТЕКАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Дёмкина А. М. ¹,

Сайфуллин Р. Ф. ¹,

Шакарян А. К. ^{1,2},

Шамшева О. В. ¹

¹ ИМД ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

² ФГАНУ "ФНЦИРИП им. М.П.Чумакова РАН" (Институт полиомиелита).

**CSF/SERUM RATIOS: MODERN APPROACH TO ASSESS
INTRATHECAL RESPONSE**

Deomkina A. M. ^a,

Sayfullin R. F. ^a,

Shakaryan A. K. ^{a, b},

Shamsheva O. V. ^a

^a Pirogov Russian National Research Medical University.

^b Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-
and-Biological Products of the Russian Academy of Sciences (RAS).

Резюме

Ликвор-сывороточные индексы - отношение одноименных белковых концентрации между спинномозговой жидкостью и сывороткой крови - метод, дающий объективную оценку количества и происхождения белка в ликворе. Белковый состав ликвора включает протеины, прошедшие из крови через гемато-энцефалический барьер, и синтезированные в пределах центральной нервной системы — интратекально. Выявление в цереброспинальной жидкости повышенных значений белков, таких как специфические антитела к инфекционным возбудителям или аутоантитела, не всегда соответствует их интратекальному происхождению и/или наличию патологического процесса в интратекальном пространстве. Зачастую высокие концентрации белка в ликворе обусловлены его повышенным притоком из крови. Определить источник белка: интратекальный или гематогенный — можно при помощи ликвор-сывороточных индексов, рассчитанных по методу, разработанному немецким ликворологом Hansotto Reiber. Этот метод признан актуальным для разграничения гематогенных и интратекальных фракций белков немецким обществом ликвородиагностики и нейрохимии (Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V.). В настоящем литературном обзоре, подготовленном на основании анализа научной литературы, представленной в основных базах данных (PubMed, CyberLeninka, Google Scholar, Scopus) с использованием последних зарубежных изданий по ликвородиагностике, описана методика расчёта ликвор-сывороточных индексов для общих классов иммуноглобулинов, антительных индексов для специфических антител, рассмотрена структура Райберграмм (диаграмм зависимости альбуминового индекса Q_{alb} от ликвор-сывороточного индекса общих иммуноглобулинов). В статье приведена классификация интратекального воспаления, описаны характерные паттерны интратекального синтеза иммуноглобулинов для различных заболеваний центральной и периферической нервной системы. Таким образом, настоящий

обзор литературы позволяет детально погрузиться в общие принципы современного подхода к оценке белкового состава спинномозговой жидкости и улучшить понимание интратекального гуморального ответа. Дополнительно в статье резюмированы данные последних исследований, посвященных особенностям интратекального иммунного ответа при рассеянном склерозе, заболеваниях спектра нейрооптикомиелита и энцефалитах, ассоциированных с анти-MOG, анти-NMDAR антителами, ревматологических заболеваниях с поражением ЦНС и нейроинфекциях.

Ключевые слова: спинномозговая жидкость, ликвор, сыворотка, индекс, Райбер, интратекальный синтез, альбуминовый индекс, QAlb, антительный индекс, Райберграмма, ликворология.

Abstract

CSF/serum ratios are the quotients of protein concentrations between the cerebrospinal fluid and blood serum. This method provides an objective assessment of proteins amount and origin in the cerebrospinal fluid. The cerebrospinal fluid protein composition consists of blood proteins passing through the blood-brain barrier and those synthesized within the central nervous system (intrathecally). Increased concentrations of proteins such as specific antibodies or autoantibodies in cerebrospinal fluid do not always mirror intrathecal synthesis or the presence of a pathological process in the intrathecal space. Elevated protein levels in the cerebrospinal fluid may be due to the higher blood protein influx through the blood-brain barrier. Quantification of CSF/Serum ratios according to German liquor specialist Hansotto Reiber allows distinguishing between blood and brain protein origin. This method is recognized as relevant for distinguishing between blood-derived and brain-derived protein fractions by the German Society for Liquor Diagnostics and Clinical Neurochemistry (Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V.). The review is based on analyzing main literature databases (PubMed, CyberLeninka, Google Scholar, Scopus) and the latest publications on liquor diagnostics. Principles of CSF/Serum ratios, specific antibody indices calculation, and Reibergram structure are described. The classification of intrathecal inflammation and disease-related data patterns of immunoglobulin synthesis typical for diseases of the central and peripheral nervous system are presented. Thus, this literature review provides a detailed insight into the general principles of the modern approach for assessing cerebrospinal fluid protein composition and improves intrathecal humoral response comprehension. Additionally, the latest data on intrathecal immune response features in multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders, encephalitis associated with anti-MOG, anti-NMDAR antibodies, rheumatological diseases with CNS involvement, and neuroinfections are summarized.

Keywords: cerebrospinal fluid, liquor, serum, index, Reiber, intrathecal synthesis, albumin quotient, QAlb, antibody index, Reibergram, liquorology.

1 Введение

Анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) – один из основных инструментов диагностики поражений центральной нервной системы (ЦНС). Ликвородиагностика позволяет проводить диагностику, дифференциальную диагностику патологий, характеризующихся аномалиями в ЦСЖ, и принимать решение о необходимости дальнейшего углубленного обследования, в том числе направленного на исключение или подтверждение патологий. Мониторинг изменений в ЦСЖ применяется для оценки динамики течения заболевания, эффективности проводимого лечения и других целей [11, 43]. Клинический анализ ЦСЖ используется в рутинной практике, но диагностическая значимость ликворограммы ограничивается тем, что полученные изменения могут соответствовать целому ряду патологий. Расширенное исследование ЦСЖ, в частности, оценка концентраций альбумина, общих иммуноглобулинов, а также анализы, направленные на выявление генетического материала, антигенов возбудителей инфекций и специфических антител к ним, позволяют сузить дифференциально-диагностический ряд и ускорить постановку диагноза [37, 43].

Белковый состав ликвора

С позиции ликвородиагностики белковый состав ЦСЖ можно разделить на белки сыворотки крови (гематогенные белки ЦСЖ – blood-derived proteins) и интратекально синтезированные белки (brain-derived proteins) [43]. Протеины, синтезированные в пределах интратекального пространства, составляют около 20% белкового состава ЦСЖ и подразделяются на мозговые белки (синтезированные клетками глии, клетками сосудистых сплетений, нейронами) и лептоменингеальные белки, образующиеся в клетках мягкой и паутинной оболочек [31, 43].

Гомеостаз в центральной нервной системе (ЦНС) обеспечивается гемато-энцефалическим (ГЭБ) и гемато-ликворным барьерами. Анатомически ГЭБ — барьер, разделяющий внеклеточное пространство ЦНС

(интратекальное пространство) и системный кровоток [10]. Физиологически ГЭБ – основа ограничения диффузии белков из крови в ЦСЖ и морфо-функциональный субстрат различий их белковых составов [43].

Белки из крови попадают в интратекальное пространство путем простой диффузии [35]. При этом молекулярный ток белков определяется их локальным градиентом концентрации на границе раздела двух сред, соответственно при нарастании концентрации белка в крови происходит прямо пропорциональное увеличение его концентрации в ЦСЖ [35, 43]. Это делает концентрации белков сыворотки крови наиболее динамичными показателями ЦСЖ.

Количество белков, которое попадет из крови в ликвор через ГЭБ, глобально определяется: а) их концентрацией в крови; б) функциональным состоянием ГЭБ - тем, как много белка может через него пройти [43]. Следовательно, для формирования суждения о наличии интратекального воспаления не достаточно измерить концентрации белков в ЦСЖ, необходимо определить происхождение белка: гематогенное или интратекальное.

Ликвор-сывороточные индексы (Q)

Влияние колебаний концентраций белков в крови на их содержание в ЦСЖ можно устранить путем расчета ликвор-сывороточных индексов (ЛСИ) [35, 45]. ЛСИ (Q) – отношение концентрации белка в ЦСЖ к его концентрации в крови ($Q_x = X_{\text{ЦСЖ}}/X_{\text{Сыворотка}}$; X – концентрация белка), результатом которого является математически нормализованное безразмерное значение белка в ЦСЖ [43, 45], что делает оценку белкового состава ЦСЖ более объективной.

Концентрация гематогенного белка в ЦСЖ, однако, зависит еще и от функционального состояния ГЭБ [43].

Функциональное состояние ГЭБ может быть «нормальным» и «нарушенным» (термин «проницаемость ГЭБ» не совсем корректен ввиду отсутствия структурного дефекта ГЭБ). При нормальном состоянии ГЭБ причиной нарастания гематогенных белков ЦСЖ является повышенное

количество белка в крови (в таком случае в ЦСЖ белок будет проникать в большем количестве согласно градиенту концентраций). При патологии ЦНС может изменяться функциональное состояние ГЭБ за счет снижения скорости потока ЦСЖ и большего насыщения ЦСЖ белком, что становится причиной нарастания концентрации кровяных белков в ЦСЖ [31].

Функциональное состояние ГЭБ и, как следствие, выраженность диффузии белков из крови в ЦСЖ можно оценить при помощи ЛСИ. Эталонным маркером оценки состояния ГЭБ считается альбумин, поскольку он синтезируется исключительно экстракельно, в печени, и не катаболизируется в пределах интратекального пространства [6, 11, 14, 54]. Альбуминовый ЛСИ (QAlb) рассчитывается как отношение альбумина ЦСЖ к альбумину сыворотки крови ($Q_{Alb} = Alb_{(ЦСЖ)} / Alb_{(Сыворотка)}$) и является более чувствительным показателем для оценки дисфункции ГЭБ по сравнению с абсолютной концентрацией альбумина в ЦСЖ [11, 43]. QAlb зависит от возраста [36] и корректируется по формулам $Q_{Alb} (ref) = (4 + \text{возраст}/15) \times 10^{-3}$ для пациентов старше 5 лет или $Q_{Alb} (ref) = \text{возраст}/25 + 8$ без возрастных ограничений (Hegen et al., 2016) [45].

Таким образом, концентрация гематогенного белка в ЦСЖ зависит от двух факторов: а) его концентрации в крови (эта проблема решается расчетом ЛСИ – Q), б) от функционального состояния ГЭБ (эта проблема решается расчетом QAlb – частным вариантом ЛСИ) [43]. Определив два этих показателя (что даст понимание о максимально возможном количестве гематогенного белка в ЦСЖ в конкретной ситуации), возможно рассчитать интратекальную фракцию любого белка [6, 11].

Зависимость Q от QAlb, изображенная графически на райберграмме (reiberggram – CSF/serum quotient diagrams), продемонстрирована H.Reiber на примере общих иммуноглобулинов (рис. 1) [36].

Райберграммы демонстрируют нелинейное (описываемое гиперболической функцией Q_{lim}) нарастание гематогенных белков в ЦСЖ по

88 мере увеличения QAlb на примере иммуноглобулинов (Ig). График описывает
89 динамику изменения гематогенной фракции белка в отсутствии его
90 интратекального синтеза для каждой точки функционального состояния ГЭБ
91 (QAlb) и тем самым определяет допустимую «норму» (Qlim, от «limit» –
92 предел) концентрации гематогенных белков в ЦСЖ для разных значений
93 QAlb. Иными словами, гиперболическая кривая Qlim показывает, как много
94 белков крови может «пропустить» в ЦСЖ ГЭБ при его разных
95 функциональных состояниях, и является дискриминационной линией между
96 гематогенной и интратекальной фракциями белка. Расчетные значения,
97 превышающие Qlim, будут свидетельствовать о наличии дополнительного
98 источника синтеза белка, сверх того, что могло попасть из крови через ГЭБ –
99 о наличии интратекального синтеза (рис. 1) [36, 43].

100 Н. Reiber определил Qlim для иммуноглобулинов классов G, A, M и
101 свободных легких каппа цепей иммуноглобулинов (FLC-K) – для всех этих
102 белков кривая подчиняется гиперболической функции $Q_{Ig} =$
103 $\frac{a}{b} \sqrt{Q(Alb)^2 + b^2} - c$ [8, 40, 43, 48], где a,b,c – переменные, определенные с
104 учетом эмпирически выведенных райберграмм [33, 42, 48].

105 Количественно интратекальный синтез может быть оценен как $Ig_{Loc} =$
106 $[Q_{Ig} - Q_{lim}(Ig)] * Ig_{сыворотки} \text{ (мг/л)}$ или как интратекальная фракция белка $Ig_{IF} = [1$
107 $- Q_{lim}(Ig)] / Q_{Ig}] * 100 \text{ (\%)}$. [43]. Ig_{IF} является параметром выбора при
108 одновременной оценке интратекального синтеза трех фракций
109 иммуноглобулинов, поскольку позволяет выявить доминирующий изотип
110 (например, при выполнении условия $IgG_{IF} > IgM_{IF}$, будет диагностировано
111 доминирование интратекального синтеза IgG), тогда как при
112 количественной оценке интратекального синтеза в динамике заболевания
113 предпочтительнее использовать Ig_{Loc} [43, 55].

114 Применение формул с построением райберграмм для IgG , IgA , IgM ,
115 FLC-K автоматизировано автором и доступно в он-лайн формате:
116 www.albaum.it; www.horeiber.de.

Классификация патологий с позиции ЛСИ

Райберграммы иммуноглобулинов были построены для большого количества патологических состояний нервной системы: инфекционных поражений ЦНС, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, интратекальных лимфом и др. [43]. Клиническая значимость оценки интратекального синтеза белков должна учитываться только в совокупности с другими параметрами (плеоцитоз ЦСЖ и его клеточный состав, лактат ЦСЖ и др.), поскольку интратекальный синтез белков угасает очень медленно, вплоть до десятилетий, и выявляется длительное время после разрешения болезни [45].

При комбинированной оценке ЛСИ с другими параметрами интратекальный иммунный ответ можно подразделить на:

- а) острое воспалительное заболевание ЦНС (характеризуется плеоцитозом и увеличением QAlb);
- б) остаточный интратекальный синтез антител в результате перенесенной инфекции, не имеющий отношения к настоящей клинической картине (характеризуется нормальным QAlb и низким количеством соответствующих специфических IgM в крови);
- в) хронический воспалительный процесс аутоиммунного типа (предполагается по полиспецифической MRZ-реакции – см. ниже) [43].

Проведенные исследования ЛСИ для трех классов иммуноглобулинов при различных инфекционных и неинфекционных патологиях продемонстрировали разное соотношение между интратекальными фракциями (т.е. одно-, двух- или трехклассовый ответ) или существенное преобладание одного из классов (среди двух- или трехклассового ответа) – паттернов [12, 13, 32, 38].

Наличие паттернов гуморального интратекального ответа обусловлено особенностями иммунных реакций в ЦНС. В мозге нет переключения изотипов иммуноглобулинов как в крови: клоны В-клеток разных классов

иммуноглобулинов, образующиеся в крови в разное время, дифференцировано проникают через ГЭБ, где могут пролиферировать и персистировать локально в различных участках ЦНС. Все это приводит к появлению различных иммуноглобулиновых паттернов, при этом интратекально синтезированные IgM являются лишь частью паттерна и не отражают как IgM в крови остроту процесса в ЦНС [38, 39]. С практической точки зрения выявление того или иного иммуноглобулинового паттерна может стать основой для более углубленного обследования пациента в отношении определенной группы патологий (Таблица 1).

Антительный индекс (AI)

Оценить интратекальную фракцию по ЛСИ можно не только для общих иммуноглобулинов, но и для специфических антител при помощи антительного индекса (АИ, AI – antibody index). Например, при выявлении у пациента с парезом лицевого нерва иммуноглобулинового паттерна с доминированием интратекальной фракции IgM, целесообразно провести дообследование на иксодовый клещевой боррелиоз, а также исследовать индекс специфических антител AI к *B.burgdorferi*, что может подтвердить этиологию заболевания [1, 47, 56]. У пациентов с параличом лицевого нерва, обусловленным Varicella Zoster Virus (VZV), интратекальный синтез общих иммуноглобулинов, как правило, отсутствует, однако выявление интратекального синтеза анти-VZV антител посредством расчета AI докажет роль вируса в развитии болезни [56]. Таким образом, AI становится особенно полезен в случаях отрицательных результатов молекулярно-генетических исследований, что может быть обусловлено, например, низким коэффициентом позитивности ПЦР для ряда возбудителей, быстрой элиминацией вируса или поздними сроками заболевания [50].

В зависимости от наличия интратекального синтеза соответствующего изотипа иммуноглобулинов применяются две формулы для расчета AI:

а) $AI = Q_{\text{spec}} / Q_{Ig}$, при условии $Q_{Ig} < Q_{lim}$ (т.е. отсутствует интратекальный синтез Ig , $Ig_{IF} \leq 0\%$);

б) $AI = Q_{\text{spec}} / Q_{lim}$, при условии $Q_{Ig} > Q_{lim}$ (т.е. при наличии интратекального синтеза изотипа иммуноглобулина, $Ig_{IF} > 0\%$).

Q_{spec} (spec – specific) – ЛСИ специфических антител одного из классов G/M/A, $Q_{\text{spec}} = Ig\text{-spec}_{(ЦСЖ)} / Ig\text{-spec}_{(Сыворотка)}$, а Q_{Ig} – ЛСИ соответствующего класса общих антител G/M/A [56].

Нормальные значения AI лежат в пределах 0,7–1,3, тогда как значения $AI > 1,5$ соответствуют интратекальному синтезу специфических антител [47, 56].

Расчет AI практически значим как в диагностике нейроинфекций (герпес-вирусные инфекции, иксодовый клещевой боррелиоз, сифилис, токсоплазмоз, гельминтозы и др.), так и в неинфекционной патологии: рассеянный склероз (РС), аутоиммунные болезни с поражением ЦНС [3, 4, 47, 50].

Нейроиммунологические исследования пациентов с РС продемонстрировали преобладание интратекальной продукции IgG (табл. 1) [28, 44], в структуре которых было выявлено широкое разнообразие специфических антител против вирусов кори, краснухи, ветряной оспы, простого герпеса, Эпштейна-Барр, герпеса человека 6 типа, эпидемического паротита, парвовируса B19; *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Toxoplasma* [20, 25, 29, 34, 39, 50]. Эти данные позволили поставить под сомнение инфекционную этиологию заболевания и предположить главным патогенетическим звеном полиспецифический интратекальный иммунный ответ [20, 34, 39, 41], обусловленный «сетевым» характером иммунной системы, что выражается в одновременном синтезе широкого спектра антител В-клетками, мигрировавших в ЦНС, в отсутствии причинно-значимых антигенов [15, 20, 39, 50]. Таким образом, РС характеризуется не только

олигоклональностью, но и полиспецифичностью гуморального иммунного ответа [2, 39].

С наибольшей частотой при РС определяются интратекальные антитела класса G ($AI \geq 1,5$) к кори (M – measles), краснухе (R – rubella) и вирусу Varicella Zoster (Z – VZV), сочетанное выявление которых легло в основу MRZ-реакции. [16, 20, 34]. Положительная MRZ-реакция свидетельствует о хроническом воспалительном процессе в ЦНС: при РС интратекальная фракция каждого вида специфических антител определяется длительное время и составляет 0,1-0,5% от общего количества интратекально синтезированных IgG, тогда как при острых процессах средняя концентрация специфических антител в 20–60 раз выше [2, 39, 41]. Этот анализ является высокоспецифичным, но низкочувствительным методом диагностики РС (специфичность 97,2-97,5%, чувствительность 32,2-63,3%) [20, 58]. MRZ-реакция как «исключающий» РС тест представляется перспективным для диагностики в дополнение к высокочувствительному «подтверждающему» РС исследованию на олигоклональный синтез IgG [20] (специфичность 59-94%, чувствительность 69-95,6%) [49, 57, 58], особенно для диагностики случаев РС с отрицательными результатами анализа на олигоклональный синтез антител [20].

MOGAD (заболевание, ассоциированное с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину) и ЗСНОМ (заболевания спектра нейрооптикомиелита), ранее считавшиеся вариантами РС, на основании недавних исследований были выделены как отдельные состояния [20]. При MOGAD и ЗСНОМ продемонстрировано отсутствие полиспецифического иммунного ответа на основании отрицательной MRZ-реакции, что дополнительно поддерживает их патогенетическую обособленность от РС. MRZ-реакция отрицательна при остром диссеминированном энцефаломиелите (ОДЭМ), который также приходится дифференцировать с РС в виду клинико-инструментальной схожести в дебюте [17, 20, 21]. Таким

образом, положительная MRZ-реакция противоречит MOGAD, ЗСНОМ, ОДЭМ, указывая в пользу РС [23, 53].

Исследование изменений клинического анализа ликвора, QAlb и олигоклональных антител при ревматологических заболеваниях с поражением ЦНС не выявили специфических особенностей [9]. MRZ-реакция может быть положительна при болезнях Бехчета, Шегрена [15, 41], Вегенера с вовлечением ЦНС, нейросаркоидозе (до 11% случаев), системной красной волчанке с неврологическими проявлениями (до 30% случаев) [17, 20, 41, 51, 52]. Поскольку при этих заболеваниях описана низкая частота положительной MRZ-реакции, ряд авторов приходит к выводу, что она может использоваться как дополнительный метод для дифференцирования ревматологических заболеваний с поражением ЦНС и РС, что бывает затруднительно сделать на основании данных нейровизуализации и анализов ЦСЖ, особенно когда у пациентов с РС обнаружены антинуклеарные аутоантитела [50]

При поражениях ЦНС инфекционной природы, таких как нейротуберкулез, нейроборрелиоз, герпетический энцефалит, бактериальные и вирусные менингиты, MRZ реакция отрицательна [41].

Расчет AI применяется для обнаружения интратекальной продукции не только противоинфекционных антител, но и для аутоантител. Анти-NMDA-рецепторный энцефалит - самый распространенный аутоиммунный энцефалит, для диагностики которого поиск анти-NMDAR аутоантител предпочтительнее проводить в ЦСЖ, а не в сыворотке в свете большей чувствительности первого метода: в сыворотке пациентов анти-NMDAR антитела не обнаруживаются в ~15% случаев [18, 30]. Противоположной проблемой диагностики являются ложно-положительные результаты определения этих антител в сыворотке [26, 27], одним из возможных решений которой является оценка AI. AI анти-NMDAR IgG характеризуется высокой отрицательной прогностической ценностью: данный анализ позволяет

исключить диагноз при $AI < 1,5$, в том числе в случаях обнаружения анти-NMDAR антител в сыворотке крови [18].

При MOGAD и ЗСНОМ, напротив, оценка AI для MOG-IgG и AQP4-IgG продемонстрировала гематогенное происхождение аутоантител в ЦСЖ [5, 22, 23]. Экстратекальный синтез MOG-IgG и AQP4-IgG делает целесообразным поиск этих антител в сыворотке для подтверждения диагноза [7, 19, 24].

2 Заключительное резюме

а) Расчет ЛСИ (Q) позволяет объективизировать оценку количества белка в ЦСЖ, получив значение, свободное от колебаний концентрации этого белка в крови;

б) QAlb - возраст-зависимый маркер функционального состояния ГЭБ;

в) Соотнесение Q определяемого белка и QAlb с Qlim позволяет определить его генез (гематогенный или интратекальный) и рассчитать интратекальную фракцию любого белка. Калькуляторы для расчета ЛСИ доступны в «он-лайн» формате: www.albaum.it; www.horeiber.de;

г) Выявление паттернов интратекального синтеза иммуноглобулинов позволяет сузить диагностический поиск;

д) Интратекальный синтез специфических антител определяется по AI при значениях больше 1,5;

е) Положительная MRZ реакция высокоспецифична для РС и дифференцирует его от MOGAD, ЗСНОМ, ОДЭМ и, возможно, от ревматологических заболеваний с поражением ЦНС.

3 Заключение

Метод ликвор-сывороточных индексов, выявляющий интратекальную продукцию белков при параллельной оценке белкового состава ЦСЖ и крови, привел к существенному улучшению клинической значимости анализа спинномозговой жидкости [43]. Опыт зарубежных ученых продемонстрировал перспективность ЛСИ для применения как в рутинной диагностической практике, так и для научно-исследовательской деятельности, направленной на

- 288 совершенствование диагностики заболеваний, протекающих с поражением
289 нервной системы.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Структура интратекально синтезированных иммуноглобулинов при первой люмбальной пункции для некоторых нозологий [46].

Table 1. The Structure of intrathecally synthesized immunoglobulins at the first lumbar puncture [46].

Интратекальный иммуноглобулиновый паттерн Typical disease-related pattern of intrathecal Ig synthesis	Нозологии Diseases
Отсутствие IgG, IgA, IgM No IgG, IgA, IgM	- Ранние сроки бактериального менингита и вирусного менингоэнцефалита - Синдром Гийена-Барре - Early bacterial meningitis and viral meningoencephalitis - Guillain-Barré syndrome
Преобладание IgG IgG dominance	- Рассеянный склероз (IgM_{IF} выявляется в 50% случаев, IgA_{IF} – в 20%) - Нейросифилис (двухклассовая реакция, иногда доминирует IgM_{IF}, очень редко – IgA_{IF}) - ВИЧ-энцефалит (одноклассовая реакция) - Медленные вирусные нейроинфекции - Анти-NMDA-рецепторный энцефалит - Multiple sclerosis (IgM _{IF} occurs in 50%, IgA _{IF} in 20% of cases)

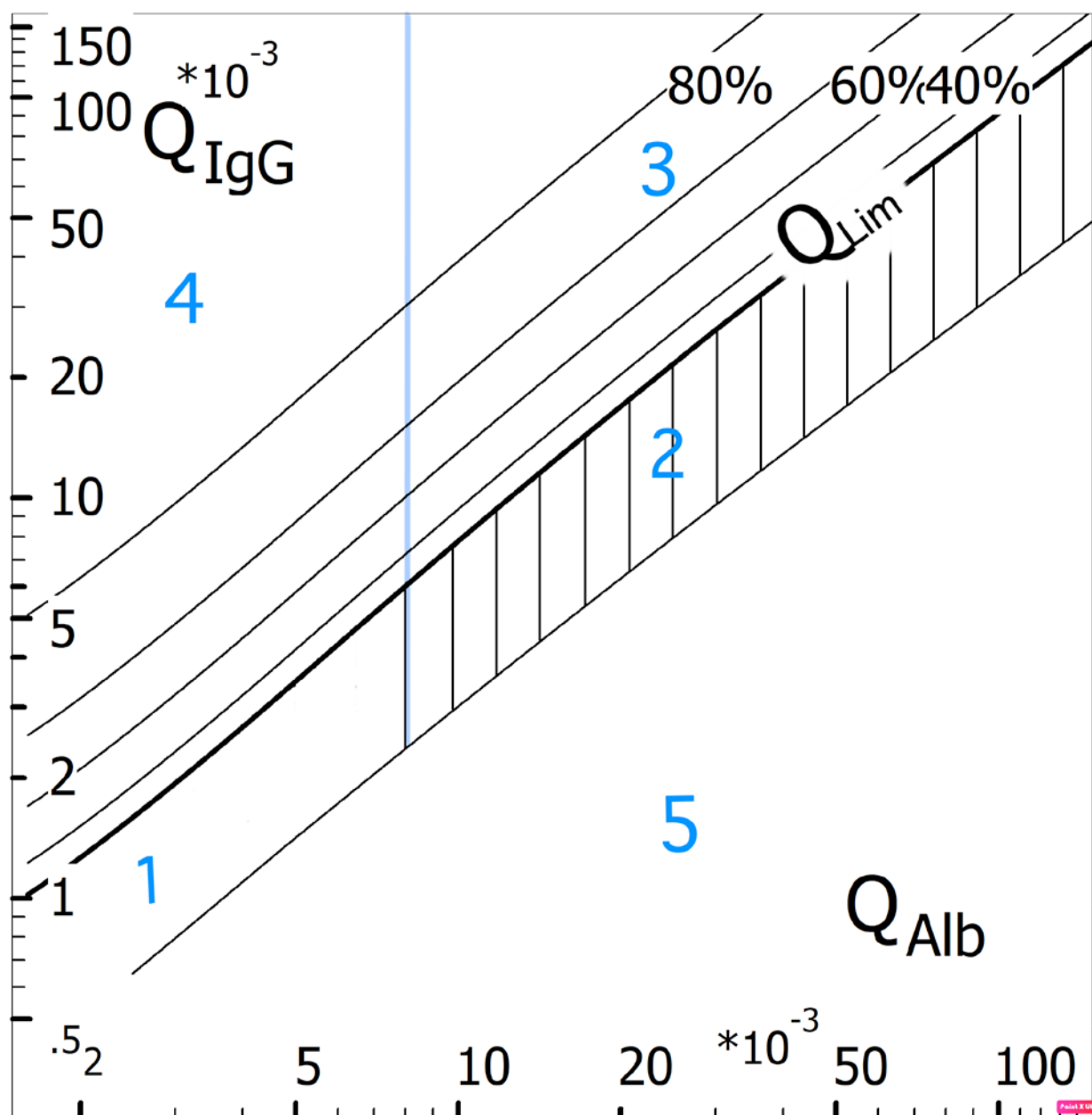
	- Neurosyphilis (2-class response, IgM_{IF} occasionally dominant, IgA_{IF} is very rare) - HIV encephalitis (1-class response) - Slow viral neuroinfections - Anti-NMDAR encephalitis
Преобладание IgA IgA dominance	- Нейротуберкулез (изолированное доминирование IgA_{IF} или в сочетании с низкими значениями IgG_{IF}) - Абсцесс мозга - HSV, VZV менингоэнцефалит - Neurotuberculosis (IgA_{IF} in isolation or combined with weak IgG response) - Brain abscess - HSV, VZV meningoencephalitis
Преобладание IgM IgM dominance	- Нейроборрелиоз (IgM_{IF} > IgA_{IF} > IgG_{IF}) - Паротитный менингоэнцефалит (трехклассовая реакция) - Вирусный клещевой энцефалит - Лимфома с поражением ЦНС (определен одноклассовый синтез IgM_{IF}) - Нейротрипаносомоз (трехклассовая реакция, IgM_{IF} > 0 у 95% пациентов) - Lyme neuroborreliosis (IgM_{IF} > IgA_{IF} > IgG_{IF}) - Mumps meningoencephalitis (3-class response) - Tick-borne encephalitis

	- Lymphoma with CNS involvement (1-class response IgM_{IF}) - Neurotrypanosomiasis (3-class response, $IgM_{IF} > 0$ in 95% of cases)
IgG + IgA + IgM IgG + IgA + IgM without dominance	- Оппортунистические инфекции при иммунодефиците (CMV, токсоплазмоз, грибковые инфекции) - Нейроцистицеркоз и другие паразитозы - Opportunistic infections in immunodeficiency - (CMV, toxoplasmosis, fungal infections) - Neurocysticercosis and other parasitoses

РИСУНКИ

Рисунок 1. Райберграмма (CSF/serum quotient diagram) с гиперболической дискриминационной функцией Q_{lim} для IgG.

Figure 1. Reibergram (CSF/serum quotient diagram) for IgG with hyperbolic discrimination function Q_{lim} .



Подпись к рисунку 1:

Вертикальная линия голубого цвета - граница референтного диапазона для Q_{Alb} зависит от возраста ($Q_{Alb} = 8 \times 10^{-3}$ – рассчитана для 60-летнего

пациента на рис. 1) и разделяет интактное состояние ГЭБ (зоны 1, 4) и его дисфункцию (зоны 2, 3).

Толстая гиперболическая линия (Q_{lim}) и нижняя тонкая гиперболическая линия отграничивают диапазоны 1 и 2, в пределах которых находится референтный интервал для гематогенной фракции Q_{IgG} . Значения, лежащие выше кривой Q_{lim} (зоны 3, 4), указывают на наличие интратекальной продукции IgG ($Q > Q_{lim}$). Интратекальный синтез иммуноглобулинов подтверждается при IgX_{IF} выше 10%.

Q_{lim} соответствует 0% интратекального синтеза. Тонкие линии, лежащие выше Q_{lim} , отражают значения интратекальной фракции (IF, %) – доли от общей концентрации белка ЦСЖ (20%, 40%, 60%, 80% интратекального синтеза).

Таким образом, Райберграмма разделена на пять зон: (1) отсутствие патологических изменений; (2) дисфункция ГЭБ (т.е. сниженная скорость потока ЦСЖ); (3) интратекальный синтез IgG с дисфункцией ГЭБ; (4) интратекальный синтез IgG без изменения функционального состояния ГЭБ; (5) зона ниже нижней Q_{lim} , означающие методологическую ошибку [43, 55]. Эмпирически разработанные гиперболические кривые (Reiber и Felgenhauer, 1987) для трех классов иммуноглобулинов были математически доказаны авторами на основании законов диффузии с допущением, что единственная причина увеличения концентрации белков в ЦСЖ – снижение ее потока (CSF flow rate) [31, 36].

The vertical blue line is the age-dependent limit of the reference range for Q_{Alb} (in this case it is calculated as $Q_{Alb} = 8 \times 10^{-3}$ for a patient aged 60 years). It discriminates normal blood-brain barrier (BBB) function (ranges 1, 4) and BBB dysfunction (ranges 2, 3).

The thick hyperbolic curve (Q_{lim}) and the lower hyperbolic curve are delimited reference ranges of blood-derived IgG fraction in CSF (ranges 1 and 2). Values

above Q_{lim} ($Q > Q_{lim}$) represent intrathecally synthesized IgG (ranges 3, 4). Intrathecal Igs synthesis is considered elevated when IgX_{IF} is larger than 10%. Q_{lim} represents 0% intrathecal synthesis. Thin upper lines represent intrathecal fractions (IF, %) as percentages of the total CSF concentration (20, 40, 60, and 80% of intrathecal synthesis).

The Reibergram demonstrates five ranges: (1) the absence of abnormalities; (2) barrier dysfunction (i.e., reduced CSF flow rate); (3) intrathecal IgG synthesis with BBB dysfunction; (4) intrathecal IgG synthesis without barrier dysfunction; (5) values below the lower hyperbolic curve indicate methodical error [43, 55].

Empirically developed hyperbolic functions (Reiber и Felgenhauer, 1987) for three Ig classes are theoretically based on laws of diffusion and the fact that the decreased CSF flow rate is the only reason for protein increase in CSF [31, 36].

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Дёмкина Александра Михайловна, ассистент кафедры инфекционных болезней у детей ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ;

адрес: 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1;

телефон: 8(967)275-55-17;

e-mail: sasha.deomkina@mail.ru

Alexandra M. Deomkina, Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in children, Pirogov Russian National Research Medical University;

address: 117513, Russian Federation, Moscow, Ostrovityanova str., 1;

telephone: 8(967)275-55-17;

e-mail: sasha.deomkina@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Сайфуллин Р.Ф., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ;

Sayfullin R.F., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases in children, Pirogov Russian National Research Medical University;

Шакарян А.К., ассистент кафедры инфекционных болезней у детей ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; научный сотрудник клинического отдела ФГАНУ "ФНЦИРИП им. М.П.Чумакова РАН" (Институт полиомиелита);

Shakaryan A.K., Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in children, Pirogov Russian National Research Medical University; Researcher, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of the Russian Academy of Sciences (RAS);

Шамшева О.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ;
Shamsheva O.V., DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases in children, Pirogov Russian National Research Medical University.

Блок 3. Метаданные статьи

ЛИКВОР-СЫВОРОТОЧНЫЕ ИНДЕКСЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К
ОЦЕНКЕ ИНТРАТЕКАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ
CSF/SERUM RATIOS: MODERN APPROACH FOR THE
EVALUATION/ASSESSMENT OF INTRATHECAL RESPONSE

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЛИКВОР-СЫВОРОТОЧНЫЕ ИНДЕКСЫ
CSF/SERUM RATIOS

Ключевые слова: спинномозговая жидкость, ликвор, сыворотка, индекс, Райбер, интратекальный синтез, альбуминовый индекс, QAlb, антительный индекс, Райбеграмма, ликворология.

Keywords: cerebrospinal fluid, liquor, serum, index, Reiber, intrathecal synthesis, albumin quotient, QAlb, antibody index, Reibergram, liquorology.

Обзоры.

Количество страниц текста – 11,

количество таблиц – 1,

количество рисунков – 1.

30.04.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Зверева Н. Н., Шакарян А.К., Сайфуллин Р.Ф., Россина А.Л., Ртищев А.Ю., Белялетдинова И.Х. Современное состояние проблемы иксодового клещевого боррелиоза (болезни Лайма) у детей. Детские инфекции, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 27-31.	Zvereva N.N., Shakaryan A.K., Sayfullin R.F., Rossina A.L., Rtishchev A.Yu., Belyaletdinova I.Kh. Current State of Tick-borne Borreliosis (Lyme Disease) in Children. Detskie Infektsii=Children's Infections., 2017, vol. 16, no. 1, pp. 27-31	https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/274 [doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-27-31]

2	Мошникова А.Н., Максимчук В.К., Лапин С.В., Назаров В.Д., Суркова Е.А., Новиков С.А., Макшаков Г.С., Крутецкая И.Ю., Краснов В.С., Кушнир Я.Б., Неофидов Н.А., Тотолян Н.А., Скоромец А.А., Евдошенко Е.П., Тотолян Арег А. Диагностическая значимость интратекального синтеза иммуноглобулинов против нейротропных вирусов (MRZ-реакция) в диагностике рассеянного склероза // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, No 5–6. С. 703–712.	Moshnikova A.N., Maksimchuk V.K., Lapin S.V., Nazarov V.D., Surkova E.A., Novikov S.A., Makshakov G.S., Krutetskaya I.Yu., Krasnov V.S., Kushnir Ya.B., Neofidov N.A., Totolian N.A., Skoromets A.A., Evdoshenko E.P., Totolian Areg A. Diagnostic significance of intrathecally synthesized immunoglobulins against neurotropic viruses (MRZ-reaction) in diagnosis of multiple	https://iimmun.ru/iimm/article/view/754 [doi: 10.15789/2220-7619- 2019-5-6-703-712]
---	--	---	--

sclerosis // Russian
Journal of Infection and
Immunity = Infektsiya i
immunitet, 2019, vol. 9,
no. 5–6, pp. 703–712.

3	Пономарева М.В., Левчик Н.К., Зильберберг Н.В. Неспецифический интратекальный синтез иммуноглобулинов у пациентов с сифилитической инфекцией // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, No 2. С. 309–318.	Ponomareva M.V., Levchik N.K., Zilberberg N.V. Intrathecal nonspecific immunoglobulin synthesis in syphilitic infection // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 2, pp. 309–318.	https://iimmun.ru/iimm/article/view/2032 [doi: 10.15789/2220-7619-INI- 2032]
---	---	--	--

4	Alberto C., Deffert C., Lambeng N., Breville G., Gayet-Ageron A., Lalive P., Toutous Trelu L., Fontao, L. Intrathecal Synthesis Index of Specific Anti-Treponema IgG: a New Tool for the Diagnosis of Neurosyphilis. Microbiol Spectr., 2022, vol. 10, no. 1:e0147721.	-	https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.01477-21?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub Opubmed [doi:10.1128/spectrum.01477-21.]
5	Armangue T., Capobianco M., de Chalus A., Laetitia G., Deiva K.; E.U. paediatric MOG consortium. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 3 - Biomarkers of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. Eur J Paediatr Neurol., 2020, vol. 29, pp. 22-31.	-	https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(20)30205-1/abstract [doi:10.1016/j.ejpn.2020.11.001]

6	Auer M., Hegen H., Zeileis A., Deisenhammer F. Quantitation of intrathecal immunoglobulin synthesis - a new empirical formula. Eur J Neurol., 2016, vol. 23, no. 4, pp. 713-721.	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.12924 [doi:10.1111/ene.12924]
7	Banwell B., Bennett J.L., Marignier R., Kim H.J., Brilot F., Flanagan E.P., Ramanathan S., Waters P., Tenembaum S., Graves J.S., Chitnis T., Brandt A.U., Hemingway C., Neuteboom R., Pandit L., Reindl M., Saiz A., Sato D.K., Rostasy K., Paul F., Pittock S.J., Fujihara K., Palace J. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. Lancet Neurol., 2023, vol. 22, no. 3, pp. 268-282.	-	https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(22)00431-8/abstract [doi:10.1016/S1474-4422(22)00431-8]

8	Bertram D., Tsaktanis T., Berthele A., Korn T. The role of intrathecal free light chains kappa for the detection of autoimmune encephalitis in subacute onset neuropsychiatric syndromes. Sci Rep., 2023, vol. 13, no. 1:17224.	-	https://www.nature.com/articles/s41598-023-44427-6 [doi:10.1038/s41598-023-44427-6]
9	Castellazzi M., Candeloro R., Pugliatti M., Govoni M., Silvagni E., Bortoluzzi A. Cerebrospinal Fluid Analysis in Rheumatological Diseases with Neuropsychiatric Complications and Manifestations: A Narrative Review. Diagnostics (Basel)., 2024, vol. 14, no. 3:242.	-	https://www.mdpi.com/2075-4418/14/3/242 [doi:10.3390/diagnostics14030242]
10	Czarniak N., Kamińska J., Matowicka-Karna J., & Koper-Lenkiewicz O. M. Cerebrospinal Fluid-Basic Concepts Review. Biomedicines., 2023, vol. 11 no. 5:1461.	-	https://www.mdpi.com/2227-9059/11/5/1461 [doi:10.3390/biomedicines11051461]

11	Deisenhammer F., Bartos A., Egg R., Gilhus N.E., Giovannoni G., Rauer S., Sellebjerg F., & EFNS Task Force. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. Eur J Neurol., 2006, vol. 13, no. 9, pp. 913-922.	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2006.01493.x [doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01493.x]
12	Dorta Contreras A.J. Intrathecal synthesis of immunoglobulins in Neisseria meningitidis and echovirus 6 meningoencephalitis. J Mol Neurosci., 1999, vol. 12, no. 2, pp. 81-87.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/BF02736922 [doi:10.1007/BF02736922]

13	Dorta-Contreras A.J, Agüero-Valdés E., Escobar-Pérez X., Noris-García E., Ferrá-Valdés M. Respuesta inmune humoral intratecal en pacientes pediátricos con meningoencefalitis por Coxsackie B5. Rev Neurol, 1999, vol. 28, no. 8, pp. 739-741.	Dorta-Contreras A.J, Agüero-Valdés E., Escobar-Pérez X., Noris-García E., Ferrá-Valdés M. Intrathecal humoral immune response in pediatric patients with meningoencephalitis due to Coxsackie B5. Rev Neurol, 1999, vol. 28, no. 8, pp. 739-741.	https://www.imrpress.com/journal/RN/28/8/10.33588/rn.2808.99020 [https://doi.org/10.33588/rn.2808.99020]
----	--	--	--

14	Dorta-Contreras A., Mieté F. A. Dysfunction of the blood-cerebrospinal fluid barrier in bacterial meningitis. Journal of tropical pediatrics, 1996, vol. 42, no. 6, pp. 372-373.	-	https://academic.oup.com/tropej/article-abstract/42/6/372/1679305?redirectedFrom=fulltext&login=false [doi:10.1093/tropej/42.6.372]
15	Feki S., Gargouri S., Mejdoub S., Dammak M., Hachicha H., Hadiji O., Feki L., Hammami A., Mhiri C., Karray H., Masmoudi H. The intrathecal polyspecific antiviral immune response (MRZ reaction): A potential cerebrospinal fluid marker for multiple sclerosis diagnosis. J Neuroimmunol., 2018, vol. 321, pp.66-71.	-	https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728(18)30068-7/abstract [doi:10.1016/j.jneuroim.2018.05.015]

16	Felgenhauer K., Reiber H. The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. Clin Investig., 1992, vol. 70, no. 1, pp. 28-37.	-	doi:10.1007/BF00422934
17	Hottenrott T., Dersch R., Berger B., Rauer S., Eckenweiler M., Huzly D., Stich, O. The intrathecal, polyspecific antiviral immune response in neurosarcoidosis, acute disseminated encephalomyelitis and autoimmune encephalitis compared to multiple sclerosis in a tertiary hospital cohort. Fluids Barriers CNS., 2015, vol. 12, no. 27.	-	https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12987-015-0024-8 [doi:10.1186/s12987-015-0024-8]

18	Hümmert M.W., Jendretzky K.F., Fricke K., Gingele M., Ratuszny D., Möhn N., Trebst C., Skripuletz T., Gingele S., Sühs K.W. The relevance of NMDA receptor antibody-specific index for diagnosis and prognosis in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. Sci Rep., 2023, vol. 13, no. 1:12696.	-	https://www.nature.com/articles/s41598-023-38462-6 [doi:10.1038/s41598-023-38462-6]
----	--	---	---

19	Jarius S., Aktas O., Ayzenberg I., Bellmann-Strobl J., Berthele A., Giglhuber K., Häußler V., Havla J., Hellwig K., Hümmert M.W., Kleiter I., Klotz L., Krumbholz M., Kümpfel T., Paul F., Ringelstein M., Ruprecht K., Senel M., Stellmann J.P., Bergh F.T., Tumani H., Wildemann B., Trebst C.; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. J Neurol., 2023, vol. 270, no. 7, pp. 3341-3368.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-023-11634-0 [doi:10.1007/s00415-023-11634-0]
----	--	---	---

20	Jarius S., Eichhorn P., Franciotta D., Petereit H. F., Akman-Demir G., Wick M., Wildemann, B. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. J Neurol., 2017, vol. 264, no. 3, pp. 453-466.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-016-8360-4 [doi:10.1007/s00415-016-8360-4]
21	Jarius S., Franciotta D., Bergamaschi R., Rauer S., Wandinger K.P., Petereit H.F., Maurer M., Tumani H., Vincent A., Eichhorn P., Wildemann B., Wick M., Voltz R. Polyspecific, antiviral immune response distinguishes multiple sclerosis and neuromyelitis optica. J Neurol Neurosurg Psychiatry., 2008, vol. 79, no. 10, pp. 1134-1136.	-	https://jnnp.bmj.com/content/79/10/1134.long [doi:10.1136/jnnp.2007.133330]

22	Jarius S., Lechner C., Wendel E.M., Baumann M., Breu M., Schimmel M., Karenfort M., Marina A.D., Merckenschlager A., Thiels C., Blaschek A., Salandin M., Leiz S., Leyboldt F., Pschibul A., Hackenberg A., Hahn A., Syrbe S., Strautmanis J., Häusler M., Krieg P., Eisenkölbl A., Stoffels J., Eckenweiler M., Ayzenberg I., Haas J., Höftberger R., Kleiter I., Korporal-Kuhnke M., Ringelstein M., Ruprecht K., Siebert N., Schanda K., Aktas O., Paul F., Reindl M., Wildemann B., Rostásy K; in cooperation with the BIOMARKER study group and the Neuromyelitis optica Study Group (NEMOS). Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 2: Results from 108 lumbar punctures in 80 pediatric patients. J Neuroinflammation., 2020, vol. 17, no. 1:262.	-	https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-020-01825-1 [doi:10.1186/s12974-020-01825-1]
----	---	---	---

23	Jarius S., Paul F., Franciotta D., Ruprecht K., Ringelstein M., Bergamaschi R., Rommer P., Kleiter I., Stich O., Reuss R., Rauer S., Zettl U.K., Wandinger K. P., Melms A., Aktas O., Kristoferitsch W., Wildemann B. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. J Neurol Sci., 2011, vol. 306, no.1-2, pp. 82-90.	-	https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(11)00169-9/abstract [doi:10.1016/j.jns.2011.03.038]
----	--	---	--

24	Jarius S., Ruprecht K., Kleiter I., Borisow N., Asgari N., Pitarokoili K., Pache F., Stich O., Beume L.A., Hümmert M.W., Trebst C., Ringelstein M., Aktas O., Winkelmann A., Buttmann M., Schwarz A., Zimmermann H., Brandt A.U., Franciotta D., Capobianco M., Kuchling J., Haas J., Korporeal-Kuhnke M., Lillevang S.T., Fechner K., Schanda K., Paul F., Wildemann B., Reindl M.; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. J Neuroinflammation., 2016, vol. 13, no. 1:279.	-	https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-016-0717-1 [doi:10.1186/s12974-016-0717-1]
----	---	---	--

25	Jarius S., Wilken D., Haas J., Ruprecht K., Komorowski L., & Wildemann B. Parvovirus B19 and mumps virus antibodies are major constituents of the intrathecal immune response in European patients with MS and increase the diagnostic sensitivity and discriminatory power of the MRZ reaction. J Neurol., 2021, vol. 268, no. 10, pp. 3758-3765.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-021-10471-3 [doi:10.1007/s00415-021-10471-3]
26	Kang Q., Liao H., Yang L., Fang H., Ning Z., Liao C., Gan S., Wu L. Clinical analysis of 173 pediatric patients with antibody-mediated autoimmune diseases of the central nervous system: a single-center cohort study. Front Immunol., 2023, vol. 14:1140872.	-	https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1140872/full [doi:10.3389/fimmu.2023.1140872]

27	Knudtzen F.C., Nilsson A.C., Skarphedinsson S., Blaabjerg M. False-positive anti-NMDA receptor antibodies in severe case of Lyme neuroborreliosis. Neurol Sci., 2020, vol. 41, no. 1, pp. 197-199.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-019-04004-0 [doi:10.1007/s10072-019-04004-0]
28	Naseri A., Nasiri E., Sahraian M.A., Daneshvar S., Talebi M. Clinical Features of Late-Onset Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis. Mult Scler Relat Disord., 2021, no. 50:102816.	-	https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(21)00082-1/abstract [doi:10.1016/j.msard.2021.102816]

29	Pache F., Otto C., Wilken D., Lietzow T., Steinhagen K., Grage-Griebenow E., Schindler P., Niederschweiberer M., Wildemann B., Jarius S., Ruprecht K. Broad Analysis of Serum and Intrathecal Antimicrobial Antibodies in Multiple Sclerosis Underscores Unique Role of Epstein-Barr Virus. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm., 2025, vol. 12, no. 1:e200332.	-	https://www.neurology.org/doi/10.1212/NXI.0000000000200332?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub Opubmed [doi:10.1212/NXI.0000000000200332]
30	Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. Nat Rev Immunol., 2021, vol. 21, no. 12, pp. 798-813.		https://www.nature.com/articles/s41577-021-00543-w [doi:10.1038/s41577-021-00543-w]
31	Reiber H. Blood-cerebrospinal fluid (CSF) barrier dysfunction means reduced CSF flow not barrier leakage - conclusions from CSF protein data.	-	https://www.scielo.br/j/anp/a/GZsLm57X7YtQTdpDhr4pXwG/?lang=en

	Arquivos de neuro-psiquiatria., 2021, vol. 79 no. 1, pp. 56-67.		[doi:10.1590/0004-282X-anp-2020-0094]
32	Reiber H. Cerebrospinal fluid data compilation and knowledge-based interpretation of bacterial, viral, parasitic, oncological, chronic inflammatory and demyelinating diseases. Diagnostic patterns not to be missed in neurology and psychiatry. Arq Neuropsiquiatr., 2016, vol. 74, no. 4, pp. 337-350.	-	https://www.scielo.br/j/anp/a/nzjMq8tvsWsGcgBDSYzCNsb/?lang=en [doi:10.1590/0004-282X20160044]
33	Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) — a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. J Neurol Sci., 1994, vol. 122, no. 2, pp. 189-203.	-	https://www.jns-journal.com/article/0022-510X(94)90298-4/abstract [doi:10.1016/0022-510x(94)90298-4]

34	Reiber H. Knowledge-base for interpretation of cerebrospinal fluid data patterns. Essentials in neurology and psychiatry. Arq Neuropsiquiatr., 2016, vol. 74, no. 6, pp. 501-512.	-	https://www.scielo.br/j/anp/a/HvJBrPySXmzb86JRcZXs8TD/?lang=en [doi:10.1590/0004-282X20160066]
35	Reiber H. Liquordiagnostik in der Neurologie: Paradigmenwechsel bei Hirn-Schranken, Immunsystem und chronischen Krankheiten (essentials). Berlin, Germany: Springer, 2023, pp. 9-13.	Reiber H. Cerebrospinal fluid diagnostics in neurology: paradigm shift in brain barriers, immune system and chronic diseases (essentials). Berlin, Germany: Springer, 2023. pp. 9-13.	https://doi.org/10.1007/978-3-662-68136-7

36	Reiber H. Liquordiagnostik in der Neurologie: Paradigmenwechsel bei Hirn-Schranken, Immunsystem und chronischen Krankheiten (essentials). Berlin, Germany: Springer, 2023, pp. 14-16.	Reiber H. Cerebrospinal fluid diagnostics in neurology: paradigm shift in brain barriers, immune system and chronic diseases (essentials). Berlin, Germany: Springer, 2023, pp. 14-16.	https://doi.org/10.1007/978-3-662-68136-7
37	Reiber H. Liquordiagnostik in der Neurologie: Paradigmenwechsel bei Hirn-Schranken, Immunsystem und chronischen Krankheiten (essentials). Berlin, Germany: Springer, 2023, pp. 21-23.	Reiber H. Cerebrospinal fluid diagnostics in neurology: paradigm shift in brain barriers, immune system and chronic diseases (essentials). Berlin, Germany: Springer, 2023, pp. 21-23.	https://doi.org/10.1007/978-3-662-68136-7

38	Reiber H. Liquordiagnostik in der Neurologie: Paradigmenwechsel bei Hirn-Schranken, Immunsystem und chronischen Krankheiten (essentials). Berlin, Germany: Springer, 2023. pp. 23-27.	Reiber H. Cerebrospinal fluid diagnostics in neurology: paradigm shift in brain barriers, immune system and chronic diseases (essentials). Berlin, Germany: Springer, 2023, pp. 23-27.	https://doi.org/10.1007/978-3-662-68136-7
39	Reiber H. Liquordiagnostik in der Neurologie: Paradigmenwechsel bei Hirn-Schranken, Immunsystem und chronischen Krankheiten (essentials). Berlin, Germany: Springer, 2023. pp. 29-33.	Reiber H. Cerebrospinal fluid diagnostics in neurology: paradigm shift in brain barriers, immune system and chronic diseases (essentials). Berlin, Germany: Springer, 2023, pp. 29-33.	https://doi.org/10.1007/978-3-662-68136-7

40	Reiber H. Liquordiagnostik in der Neurologie: Paradigmenwechsel bei Hirn-Schranken, Immunsystem und chronischen Krankheiten (essentials). Berlin, Germany: Springer, 2023, pp. 67-71.	Reiber H. Cerebrospinal fluid diagnostics in neurology: paradigm shift in brain barriers, immune system and chronic diseases (essentials). Berlin, Germany: Springer, 2023, pp. 67-71.	https://doi.org/10.1007/978-3-662-68136-7
41	Reiber H. Polyspecific antibodies without persisting antigen in multiple sclerosis, neurolupus and Guillain-Barré syndrome: immune network connectivity in chronic diseases. Arq Neuropsiquiatr., 2017, vol. 75, no. 8, pp.580-588.	-	https://www.scielo.br/j/anp/a/xnnBKNrpb9j6rxPzxDVJD8H/?lang=en [doi:10.1590/0004-282X20170081]

42	Reiber H., Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. Clin Chim Acta., 1987, vol. 163, no. 3, pp.319-328.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0009898187902506?via=ihub [doi:10.1016/0009-8981(87)90250-6]
43	Reiber H., & Peter J. B. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. Journal of the neurological sciences., 2001, vol. 184, no. 2, pp. 101-122.	-	https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(00)00501-3/abstract [doi:10.1016/s0022-510x(00)00501-3]

44	Reiber H., Teut M., Pohl D., Rostasy K.M., Hanefeld F. Paediatric and adult multiple sclerosis: age-related differences and time course of the neuroimmunological response in cerebrospinal fluid. Mult Scler., 2009, vol. 15, no. 12, pp. 1466-1480.	-	https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458509348418?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub Opubmed [doi:10.1177/1352458509348418]
----	---	---	--

45	Reiber H., Wick M. Ausgewählte Methoden der Liquordiagnostik und Klinischen Neurochemie. Germany: Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V., 2020, pp. 20-25.	Reiber H., Wick M. Selected Methods of Cerebrospinal Fluid Diagnostics and Clinical Neurochemistry. Germany: German Society for Cerebrospinal Fluid Diagnostics and Clinical Neurochemistry, 2020, pp. 20-25.	https://www.dgln.de/methode nkatalog
----	---	---	---

46	Reiber H., Wick M. Ausgewählte Methoden der Liquordiagnostik und Klinischen Neurochemie. Germany: Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V., 2020, pp. 24-25.	Reiber H., Wick M. Selected Methods of Cerebrospinal Fluid Diagnostics and Clinical Neurochemistry. Germany: German Society for Cerebrospinal Fluid Diagnostics and Clinical Neurochemistry, 2020, pp. 24-25.	https://www.dgln.de/methode nkatalog
----	---	---	---

47	Reiber H., Wick M. Ausgewählte Methoden der Liquordiagnostik und Klinischen Neurochemie. Germany: Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V., 2020, pp. 33-35.	Reiber H., Wick M. Selected Methods of Cerebrospinal Fluid Diagnostics and Clinical Neurochemistry. Germany: German Society for Cerebrospinal Fluid Diagnostics and Clinical Neurochemistry, 2020, pp. 33-35.	https://www.dgln.de/methode/nkatalog
48	Reiber H., Zeman D., Kušnierová P., Mundwiler E., Bernasconi L. Diagnostic relevance of free light chains in cerebrospinal fluid - The hyperbolic reference range for reliable data interpretation in quotient diagrams. Clin Chim Acta., 2019, vol. 497, pp. 153-162.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898119319771?via=ihub [doi:10.1016/j.cca.2019.07.027]

49	Schäffler N., Köpke S., Winkler L., Schippling S., Inglese M., Fischer K., Heesen C. Accuracy of diagnostic tests in multiple sclerosis — a systematic review. Acta Neurol Scand., 2011, vol. 124, no. 3, pp. 151-164.	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2010.01454.x [doi:10.1111/j.1600-0404.2010.01454.x]
50	Shamier M. C., Bogers S., Yusuf E., van Splunter M., Ten Berge J.C.E.M., Titulaer M., van Kampen J.J.A., GeurtsvanKessel C.H. The role of antibody indexes in clinical virology. Clin Microbiol Infect., 2021, vol. 27, no. 9, pp. 1207-1211.	-	https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(21)00150-6/fulltext [doi:10.1016/j.cmi.2021.03.015]

51	Venhoff N., Thiel J., Rizzi M., Venhoff A., Rauer S., Endres D., Hentze C., Staniek J., Huzly D., Voll R.E., Salzer U., Hottenrott T. The MRZ-Reaction and Specific Autoantibody Detection for Differentiation of ANA-Positive Multiple Sclerosis From Rheumatic Diseases With Cerebral Involvement. Front Immunol., 2019, vol. 10:514.	-	https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.00514/full [doi:10.3389/fimmu.2019.00514]
52	Vlad B., Neidhart S., Hilty M., Ziegler M., Jelcic I. Differentiating neurosarcoidosis from multiple sclerosis using combined analysis of basic CSF parameters and MRZ reaction. Front Neurol., 2023, vol. 14:1135392.	-	https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1135392/full [doi:10.3389/fneur.2023.1135392]

53	Vlad B., Reichen I., Neidhart S., Hilty M., Lekaditi D., Heuer C., Eisele A., Ziegler M., Reindl M., Lutterotti A., Regeniter A., Jelcic I. Basic CSF parameters and MRZ reaction help in differentiating MOG antibody-associated autoimmune disease versus multiple sclerosis. Front Immunol., 2023, vol. 14:1237149.	-	https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1237149/full [doi:10.3389/fimmu.2023.1237149]
54	Wildemann B., Oschmann, P., Reiber H. Laboratory Diagnosis in Neurology. Stuttgart, Germany: Thieme, 2010, pp. 91-93.	-	https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-81225 [doi:10.1055/b-0034-81225]
55	Wildemann B., Oschmann, P., Reiber H. Laboratory Diagnosis in Neurology. Stuttgart, Germany: Thieme, 2010, pp. 96-102.	-	https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-81225

56			81225 [doi:10.1055/b-0034-81225]
	Wildemann B., Oschmann, P., Reiber H. Laboratory - Diagnosis in Neurology. Stuttgart, Germany: Thieme, 2010, pp. 108-109.		https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-81225 [doi:10.1055/b-0034-81225]

57	Zhang X., Hao H., Jin T., Qiu W., Yang H., Xue Q., Yin J., Shi Z., Yu H., Ji X., Sun X., Zeng Q., Liu X., Wang J., Li H., He X., Yang J., Li Y., Liu S., Lau A.Y., Gao F., Hu S., Chu S., Ding D., Zhou H., Li H., Chen X. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in Chinese patients with multiple sclerosis: the prevalence and its association with clinical features. Front Immunol., 2023, vol. 14:1280020.	-	https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1280020/full [doi:10.3389/fimmu.2023.1280020]
58	Zondra Revendova K., Svub K., Bunganic R., Pelisek O., Volny O., Ganesh A., Bar M., Zeman D., Kusnierova P. A comparison of measles-rubella-zoster reaction, oligoclonal IgG bands, oligoclonal kappa free light chains and kappa index in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord., 2024, vol. 81:105125.	-	https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(23)00626-0/fulltext [doi:10.1016/j.msard.2023.105125]

